



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97496 (13) C2

(51) МПК (2012.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ВКОРІНЕНИХ МІЦЕЛЯРНИХ НАНОЧАСТИНОК ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а200904939

(22) 19.10.2007

(24) 27.02.2012

(86) РСТ/EP2007/061194, 19.10.2007

(31) 06122648.6

(32) 20.10.2006

(33) EP

(31) 60/853,023

(32) 20.10.2006

(33) US

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) МЬОШВИТЦЕР ЖАН П., DE/NL

(73) ЕББОТ ХЕЛСКЕА ПРОДАКТС Б.В., NL

(56) WO 2006/045799 A2, 04.05.2006

WO 03/026647 A, 03.04.2003

WO 01/58450 A2, 16.08.2001

WO 2006/135480 A2, 21.12.2006

WO 2005/041929 A, 12.05.2005

WO 2006/113631 A, 26.10.2006

WO 01/12155 A, 22.02.2001

WO 2005/053727 A, 16.06.2005

WO 2005/063206 A, 14.07.2005

WO 03/026648 A, 03.04.2003

US 5 281 420 A, 25.01.1994

US 2006/074027 A1, 06.04.2006

US 2006/128673 A1, 15.06.2006

VERVAET, C. ET AL: "Continuous granulation in the pharmaceutical industry" CHEM. ENG. SCI., vol. 60, 2005, pages 3949-3957

(57) 1. Тверда композиція з вмістом міцел, у якій зазначені міцели містять важкорозчинну активну речовину, розчинену у допоміжному матеріалі або в суміші допоміжних матеріалів, у якій зазначений допоміжний матеріал або суміш зазначених допоміжних матеріалів вибрано з-поміж поліоксіетилен-стеаратів, поліоксіетиленсорбітанових ефірів жирних кислот, поліоксіетиленових похідних касторової олії, вітаміну Е TPGS, неіонних блок-

співполімерів поліоксіетилену-поліоксіпропілену, водорозчинних органічних фосфатних ефірів з довгим ланцюгом, інулінлаурилкарбамату, причому зазначені міцели вкорінені в водорозчинний носій, де зазначений водорозчинний носій вибраний з-поміж

- алкілцелюлоз;
- гідроксіалкілцелюлоз;
- гідроксіалкілалкілцелюлоз;
- карбоксіалкілцелюлоз;
- солей лужних металів карбоксіалкілцелюлоз;
- карбоксіалкілалкілцелюлоз;
- крохмалів;
- пектинів;
- похідних хітину;
- полісахаридів, їх солей лужних металів та амонію;
- карагінанів, галактомананів, трагаканту, агар-агару, гуміарабіку, гуарової та ксантанової смоли;
- поліакрилових кислот та їх солей;
- поліметакрилових кислот та їх солей, співполімерів метакрилату;
- полівінілового спирту;
- полівінілпіролідону, співполімерів полівінілпіролідону з вінілацетатом;
- оксидів поліалкіленів; та
- співполімерів окису етилену та окису пропілену, причому ця композиція залишається вільнотекучим стабільним порошком при нагріванні вище точки плавлення допоміжного матеріалу.

2. Композиція за п. 1, у якій міцели мають ефективний середній розмір часток менше ніж близько 1000 нм.

3. Композиція за п. 2, у якій міцели мають ефективний середній розмір часток менше ніж близько 500 нм.

4. Композиція за п. 1, у якій зазначений допоміжний матеріал або суміш зазначених допоміжних

(13) C2

(11) 97496

(19) UA

матеріалів містить принаймні 10 % мас. поверхнево-активної речовини і за бажанням один чи кілька співрозчинників та/або одну чи кілька інших поверхнево-активних речовин.

5. Композиція за п. 4, у якій зазначений співрозчинник вибраний з-поміж алкіленгліколів, багатоатомних спиртів, лінійних поліолів, та їх сумішей.

6. Композиція за п. 5, у якій зазначеним співрозчинником є поліетиленгліколь (PEG).

7. Композиція за п. 6, у якій зазначеним співрозчинником є поліетиленгліколь (PEG) з молекулярною масою 800 дальтонів або менше.

8. Композиція за п. 6, у якій зазначеним співрозчинником є поліетиленгліколь (PEG) з молекулярною масою від 950 до 20,000 дальтонів.

9. Композиція за п. 1, яка має форму порошку, гранул, пресованих таблеток, таблеток під язик, таблеток за щоку, наповнених капсул або наповнених саше.

10. Композиція за п. 1, у якій зазначена важкорозчинна діюча речовина вибрана з-поміж агоністів канабіноїдів, зворотних агоністів канабіноїдів та антагоністів канабіноїдів.

11. Композиція за п. 10, у якій зазначеною важкорозчинною діючою речовиною є (4S)-3-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-N-метил-4-феніл-N'-(1-піперидинилсульфоніл)-1H-піразол-1-карбоксимід.

12. Композиція за п. 10, у якій зазначеною важкорозчинною діючою речовиною є (4S)-3-(4-хлорфеніл)-N-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-4,5-дигідро-N'-метил-4-феніл-1H-піразол-1-карбоксимід.

13. Композиція за п. 10, у якій зазначеною важкорозчинною діючою речовиною є (4S)-3-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-N-метил-4-феніл-N'-[[4-(трифторметил)-феніл]сульфоніл]-1H-піразол-1-карбоксимід.

14. Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції, згідно з яким :

A) змішують важкорозчинну діючу речовину, допоміжний матеріал або суміш допоміжних матеріалів, за бажанням один або кілька додаткових допоміжних матеріалів, матеріал матриці та воду з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні; та

B) сушать суміш, одержану на стадії A), з одержанням твердої фармацевтичної композиції, у якій міцели вкорінені у матеріалі матриці, причому ця композиція є вільнотекучим стабільним порошком при нагріванні вище точки плавлення допоміжного матеріалу; у якій зазначений допоміжний матеріал або суміш зазначених допоміжних матеріалів вибирають з-поміж поліоксєтиленстеаратів, поліоксєтиленсорбітанових ефірів жирних кислот, поліоксєтиленових похідних касторової олії, вітаміну E TPGS, неіонних блок-співполімерів поліоксєтилену-поліоксипропілену, водорозчинних органічних фосфатних ефірів з довгим ланцюгом, інулінлаурилкарбамату, причому зазначені міцели вкорінені в водорозчинний носій, де зазначений водорозчинний носій вибирають з-поміж

- алкілцелюлоз;
- гідроксїалкілцелюлоз;
- гідроксїалкілалкілцелюлоз;
- карбоксїалкілцелюлоз;

- солей лужних металів карбоксїалкілцелюлоз;
- карбоксїалкілалкілцелюлоз;
- крохмалів;
- пектинів;
- похідних хітину;
- полісахаридів, їх солей лужних металів та амонію;
- карагінанів, галактомананів, трагаканту, агар-агару, гуміарабіку, гуарової та ксантанової смоли;
- поліакрилових кислот та їх солей;
- поліметакрилових кислот та їх солей, співполімерів метакрилату;
- полівінілового спирту;
- полівінілпіролідону, співполімерів полівінілпіролідону з вінілацетатом;
- оксидів поліалкіленів; та
- співполімерів окису етилену та окису пропілену.

15. Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції за п. 14, згідно з яким при змішуванні на стадії (A):

a) розчиняють важкорозчинну діючу речовину у допоміжному матеріалі або у суміші допоміжних матеріалів;

b) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії a);

c) змішують розчин, одержаний на стадіях a) або b), з водою з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні; і

d) розчиняють матеріал матриці у суміші, одержаній на стадії c).

16. Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції за п. 14, згідно з яким при змішуванні на стадії (A):

a) розчиняють важкорозчинну діючу речовину у допоміжному матеріалі або у суміші допоміжних матеріалів;

b) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії a);

c) розчиняють матеріал матриці у воді; та

d) змішують розчин, одержаний на стадіях a) або b), з розчином, одержаним на стадії c), з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні.

17. Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції за п. 14, згідно з яким при змішуванні на стадії (A):

a) розчиняють важкорозчинну діючу речовину у допоміжному матеріалі або у суміші допоміжних матеріалів;

b) розчиняють розчин, одержаний на стадії a), у воді з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні;

c) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії b); та

d) розчиняють матеріал матриці у розчині, одержаному на стадії b) або c).

18. Спосіб одержання твердої фармацевтичної композиції за п. 14, згідно з яким при змішуванні на стадії (A):

a) розчиняють допоміжний матеріал або суміш допоміжних матеріалів у воді;

b) розчиняють важкорозчинну діючу речовину у розчині, одержаному на стадії a);

с) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії b), де розчин, отриманий на стадії b) або с), містить міцели з важкорозчинною діючою речовиною; та

d) розчиняють матеріал матриці у розчині, одержаному на стадії b) або с).

19. Спосіб за п. 14, згідно з яким зазначену стадію сушіння (B) здійснюють шляхом виморожування,

розпилювання, розпилювального виморожування, вакуумного сушіння або їх комбінації.

20. Спосіб за п. 14, згідно з яким зазначену тверду фармацевтичну композицію далі переробляють на гранули, пресовані таблетки, таблетки під язик, таблетки за щоку, або зазначеною твердою фармацевтичною композицією заповнюють капсули або саше.

[0001] Значна частина молекул нових ліків, створених у рамках програм розроблення ліків, погано розчиняються або зовсім не розчиняються у водних середовищах. Через те дуже важко створювати композиції таких діючих речовин такими, щоб їх можна було вводити хворим парентерально чи орально. Визначальними факторами біодоступності є швидкість розчинення та проникність у кишковоки, особливо для ліків орального введення (низька розчинність, як правило, корелює з низькою швидкістю розчинення за законом Нойеса-Вітні (Jinno et al., Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cimetidine, in beagle dogs, J. of Controlled Release 111 (1-2), 56-64, 2006)). Згідно з системою біофармацевтичної класифікації (G. L. Amidon, H. Lennemas, V. P. Shah, and J. R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res. 12:413-420 (1995)), важкорозчинні речовини належать до класу BCS II або класу BCS IV. Клас BCS IV означає, що препарат виявляє одночасно низьку розчинність та низьку проникність, а біодоступність препаратів класу BCS II звичайно обмежується швидкістю розчинення (Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system, Colin W. Pouton, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2006, 29, 278-87). Це значить, що біодоступність препаратів класу BCS II можна збільшити шляхом підвищення швидкості їх розчинення та/або насичуваності c_s .

[0002] Пропонувалися різноманітні шляхи поліпшення розчинності та швидкості розчинення важкорозчинних ліків.

[0003] Утворення сполук включення діючих речовин з циклодекстринами може поліпшити розчинність лікарських препаратів (див., наприклад, WO 9932107, де циклодекстрини застосовують для солюбілізації тетрагідроканабінолу). Циклодекстрини - це циклічні олігомери декстрази або похідні декстрази, які можуть утворювати оборотний, нековалентний зв'язок з важкорозчинними препаратами, солюбілізуючи їх.

[0004] Системи на основі ліпідів, як от емульсії, мікроемульсії, самоемульгуючі системи введення ліків (SEDDS) або самомікроемульгуючі системи введення ліків (SMEDDS) придатні для діючих речовин, які є розчинними у ліпідах та оліях. У таких ліпідних композиціях діюча речовина розчиняється у ліпіді або олії, яка або утворює

емульсію, або стає емульсійною системою після розбавлення водою.

[0005] У випадках, коли діюча речовина залишається у твердому стані, поліпшити розчинність важкорозчинного препарату можна шляхом зменшення розміру часток твердої аморфної або кристалічної діючої речовини з одержанням твердого аморфного або кристалічного матеріалу з малим розміром часток. Завдяки зменшеному розміру часток зростає питома поверхня, що прискорює розчинення часток препарату.

[0006] Як правило, при виробництві матеріалів із зменшеним розміром часток розрізняють низхідні та висхідні технології. У низхідних технологіях використовують зовнішню енергію, щоб перетворювати великі частки на малі. У залежності від застосованих прийомів середній розмір часток подрібнюваного матеріалу може знаходитися у мікрометровому діапазоні (наприклад, вихровий помел, молотковий помел) або у нанометровому діапазоні (мокрый кульовий помел та гомогенізація під високим тиском). В останньому випадку рекомендується мікронізований вихідний матеріал (US 5,145,684; US 5,858,410). Головний недолік цих технологій - величезні витрати енергії на подрібнення вихідного матеріалу.

[0007] За допомогою висхідних технологій одержують нанокристали лікарських речовин шляхом осадження. У старій фармакопії цю технологію називали "via humida paratum", буквально "прикрашений вологий шлях". Діючу речовину розчиняють у розчиннику, розчинник додають до нерозчинника або антирозчинника (який здатний змішуватися з розчинником) та осаджують у вигляді аморфних або кристалічних наночасток, чи нанокристалив лікарського препарату. Частки звичайно стабілізують поверхнево активними речовинами або полімерними стабілізаторами. Цей принцип застосовується у виробництві так званих "гідрозолів" (US 5,389,382). Нещодавно до цього принципу осадження внесли певні модифікації (US Pat. Appl. 20050139144) Втім, вкрай важко зафіксувати осаджені кристали у нанодіапазоні розмірів. Наноструктури, як правило, схильні зростати до мікрочасток або мікрочасток. Існує можливість розв'язання цієї проблеми, миттєво висушуючи одержану суспензію, наприклад, шляхом ліофілізації (Sucker, H., Hydrosol-eine Alternative für die parenterale Anwendung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen, in : Müller, R. H., Hildebrand, G. E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie : Moderne Arzneiformen, 2. Auflage, 1998, WVG, Stuttgart).

[0008] У літературі є дані про найновіші способи зменшення розміру часток у виробництві твердих нанолікарських засобів із застосуванням суперкритичних рідин або сушіння розпилювальним виморожуванням (Jiahui Hu, Keith P. Johnston, and Robert O. Williams III, Nanoparticle Engineering Processes for Enhancing the Dissolution Rates of Poorly Water Soluble Drugs, DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, Vol. 30, No. 3, pp. 233-245, 2004).

[0009] Спільним недоліком усіх відомих способів зменшення розмірів часток є те, що діюча речовина має бути розчинена, щоб організм засвоїв її з кишковика. Для деяких особливо важко розчинних ліків може виявитися недостатнім саме тільки зменшення розмірів часток, щоб поліпшити картину їх розчинності та підвищити біодоступність.

[0010] Інший підхід до поліпшення картини розчинності важкорозчинних діючих речовин полягає у їх включення до аморфних систем, наприклад, твердих дисперсій. "Тверда дисперсія" - то система у твердому стані (протилежно рідким чи газоподібним системам), яка містить принаймні два компоненти, причому один компонент розподілений більш-менш рівномірно в іншому компоненті або компонентах. Тверда дисперсія, яка є хімічно та фізично суцільно однорідною або гомогенною або складається з однієї фази за визначенням термодинаміки, зветься також твердим розчином (наприклад, WO 97/044014). Тверда матриця може бути кристалічною або аморфною. Лікарська речовина може бути диспергована молекулярно або існувати в аморфних частках (кластерах), а також у кристалічних частках (тверда дисперсія). Прикладами такої твердої дисперсії є композиція тебуфелону за US 5,281,420 та композиція біоактивних пептидів за WO 2005/053727.

[0011] Тверді дисперсії можна одержувати різноманітними способами, наприклад, топленням, екструзією з гарячого розплаву, випарюванням з розчинника або методом суперкритичної рідини (D.J. van Drooge "Combining the Incompatible", Rijksuniversiteit Groningen, PhD-Thesis 2006). Тверді дисперсії або тверді розчини можуть містити поверхнево активні речовини або інші добавки, які полегшують розчинення або стабілізують лікарський засіб. Кілька способів одержання твердих дисперсій наведені у заявці US Patent Application 20050266088A1. У цій заявці також описаний процес одержання цукрового скла ліпофільної сполуки, яку розчиняють у співрозчиннику, переважно спирті C₁-C₆. Переважно розчинник має високий тиск насиченої пари та високу точку топлення. Втім, внаслідок запропонованого високого тиску парів займисті співрозчинники можуть спричинювати труднощі у промисловому виробництві, особливо при застосуванні розпилювального сушіння. Для захисту цілої системи доведеться зменшувати вміст кисню у сушильному повітрі. Більш того, ліпофільна сполука не повністю стабілізується у водній системі співрозчинника і схильна до осадження. Через те пропонується вести процес якнайшвидше, аби уникнути "затуманювання".

[0012] Коли діюча речовина є гідрофобною, але не ліпофільною, тобто не розчиняється у ліпідах та оліях, для її солюбілізації можна застосовувати співрозчинники або суміші співрозчинників з поверхнево активними речовинами. Для класифікації різних солюбілізованих систем К.Паутон впровадив систему класифікації ліпідних композицій (LFCS). В найновішій версії цієї схеми розрізняють чотири типи композицій (Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system, Colin W. Pouton, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2006, 29, 278-87). LFCS типу IV - це безолійні композиції на основі сумішей співрозчинників з поверхнево активними речовинами. Звичайно такими сумішами заповнюють м'які желатинові капсули або герметизовані тверді желатинові капсули. При оральному введенні діюча речовина виділяється після розчинення оболонки капсули. Оскільки діюча речовина вже розчинена у носії, вона швидко засвоюється (Liquid-Filled and Seal Hard Gelatine Capsule Technologies, Ewart T. Cole, in: Modified-Release Drug Delivery Technology, eds. M.J. Rathbon, J. Hadgraft, M. S. Roberts, Marcel Dekker, Basel, 2003).

[0013] З метою одержання звичайних твердих випускних форм з важкорозчинних лікарських засобів Спіреас та інші запропонували спосіб виробництва "порошкових розчинів" (Spireas et al., Powdered solution technology: principles and mechanisms, Pharm. Res. 9 No. 10, 1351-1358, 1992). Порошковий розчин одержують примішуванням рідких лікарських засобів або їх розчинів до обраного носія. Цим способом одержують фізичну суміш або тонку суміш розчину діючої речовини / поверхнево активної речовини з обраним носієм. Приклади таких композицій наведені у WO 2005/041929, WO 2006/113631 та WO 2006/135480. Але такі порошки завжди мають поганий текучість, не є температурно стійкими й погано стискаються.

[0014] В основу цього винаходу покладено завдання створити нові поліпшені композиції сполук, зокрема, біологічно активних сполук, які можна було б одержувати з доступних матеріалів відомими прийомами на стандартному обладнанні. Щодо біологічно активних сполук завдання цього винаходу полягає також у створенні композицій з відмінною біодоступністю.

[0015] Цей винахід стосується термостабільної композиції з поліпшеною картиною розчинення, яка має міцели з розміром у нанодіапазоні, причому міцели містять важкорозчинну сполуку. В одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція за винаходом має міцели з розміром у нанодіапазоні, причому міцели містять поверхнево активну сполуку або суміш поверхнево активної сполуки із співрозчинником, в якій знаходиться важкорозчинна хімічна сполука, наприклад, важкорозчинний лікарський засіб, причому міцели вкорінені у водорозчинній матриці водорозчинного носія, наприклад, фармацевтично прийнятного носія.

[0016] В іншому аспекті цей винахід стосується способу одержання фармацевтичної композиції, згідно з яким готують водний розчин міцел, що

містять важкорозчинну сполуку, допоміжний матеріал або суміш допоміжних матеріалів та водорозчинну матрицю й сушать розчин міцел таким чином, щоб міцели укорінилися у водорозчинній матриці носія з одержанням термостабільної композиції. Міцели, що містять важкорозчинну сполуку, одержують з використанням однієї або кількох поверхнево активних речовин, а за бажанням також одного або кількох співрозчинників.

[0017] Фіг. 1 - загальна схема технологічного процесу одержання фармацевтичної композиції за винаходом.

[0018] Фіг. 2 - графік, що ілюструє вміст у плазмі крові СПОЛУКИ 1 після введення до організму самців гончаків чотирьох різних композицій, у тому числі композиції за винаходом.

[0019] У першому аспекті цей винахід стосується термостабільної твердої композиції, яка має міцели з розміром у нанодіапазоні, причому зазначені міцели містять важкорозчинну хімічну речовину, розчинену у допоміжному матеріалі, а зазначені міцели вкорінені у водорозчинному носії.

[0020] Цей винахід стосується термостабільної твердої фармацевтичної композиції, яка має міцели з розміром у нанодіапазоні, причому зазначені міцели містять важкорозчинну біологічно активну речовину, розчинену у допоміжному матеріалі, а зазначені міцели вкорінені у матриці водорозчинного фармацевтично прийнятного носія.

[0021] У рамках цього винаходу термостабільною вважається композиція, яка залишається вільно текучим стабільним порошком вище точки топлення допоміжного матеріалу. Це означає, що композиція залишається фізично стабільною при нагріванні до температури на 5°, 10°, 20°, 30°, 40° або 50°C вище точки топлення основного допоміжного матеріалу.

[0022] Наприклад, вітамін E TPGS (d-альфа-токоферил-поліетиленгліколь 1000 сукцинат) має точку топлення 36°C (див.: Eastman, Material Safety Data Sheet of Vit E TPGS NF Grade). Фахівцві зрозуміло, що якщо вітамін E TPGS є основним компонентом композиції, то ця композиція принаймні частково розплавиться під дією температури, набагато вищої за 36°C, наприклад, 80°C. Однак якщо вітамін E TPGS слугує допоміжним матеріалом у цьому винаході, вітамін E TPGS утворює міцели, і міцели вітаміну E TPGS (й діючої речовини) вкорінені у матеріалі водорозчинної матриці, точка топлення якого вище, ніж 36°C. Отже, морфологія та текучість одержаного порошку не зазнають суттєвих змін. Він залишиться стабільним, вільно текучим порошком навіть під дією температур, які на 5°, 10°, 20°, 30°, 40° або 50°C перевищують точку топлення основного допоміжного матеріалу - вітаміну E TPGS.

[0023] У межах цього винаходу терміни "біологічно активна речовина", "фармацевтично активна речовина" "лікарський засіб", "діюча речовина", "діючий компонент" є синонімами й позначають хімічну речовину або хімічну сполуку, яка при введенні до організму людини чи тварини чинить фармакологічну дію.

[0024] Під "важкорозчинною сполукою" у цьому винаході мається на увазі сполука, розчинність

якої у воді при t 37°C становить менше 33 г/л. Зокрема, стосовно фармацевтично активних сполук термін "важкорозчинна сполука" означає, що сполука має розчинність менше 33 г/л за умов, зокрема pH, у місці застосування in vivo (наприклад, у шлунку, у кишковому, під шкірою), де сполука має засвоюватися в організмі (зокрема, у місці, де сполука розчиняється, щоб організм поглинув її). Так, наприклад, важкорозчинна сполука, що має розчинитися у шлунку, має розчинність менше 33 г/л у шлунковому соку (pH біля 1-3), а важкорозчинна сполука, що має розчинитися у кишковому, має розчинність менше 33 г/л у кишковому соку (звичайно pH біля 7.4). (див. US 0050266088, Frijlink). Цей винахід охоплює сполуки навіть з набагато гіршою розчинністю, наприклад, такі, розчинність яких у шлунково-кишковому соку менша за 10 г/л, 4 г/л, 1 г/л, 100 мг/л, 40 мг/л, 10 мг/л, 4 мг/л, 1 мг/л, 0.4 мг/л або 0.1 мг/л.

[0025] Важкорозчинна сполука, яка піддається обробці згідно з винаходом, може бути рідкою, напіврідкою, твердою аморфною, рідкою кристалічною або твердою кристалічною.

[0026] Переважно важкорозчинна сполука, яка піддається обробці згідно з винаходом, являє собою фармацевтичну діючу речовину й обрана з-поміж анальгетиків, засобів проти аритмії, засобів проти астми, антибіотиків, антигельмінтів, проти-запалювальних засобів, протівірусних засобів, антикоагулянтів, антидепресантів, засобів проти діабету, засобів проти епілепсії, засобів проти еректильної дисфункції, протигрибкових засобів, засобів проти подагри, засобів проти гіпертензії, засобів проти малярії, засобів проти мігрені, протимускаринних засобів, засобів проти новоутворень, засобів проти ожиріння, засобів проти хвороби Паркінсона, антипротозойних засобів, засобів для лікування щитовидної залози, засобів проти кашлю, анксиолітиків, бета-блокаторів, гіпнотичних засобів, імунодепресантів, нейролептиків агоністів та антагоністів рецепторів канабіноїдів, інотропиків серцевого м'язу, інгібіторів клітинної адгезії, кортикостероїдів, модуляторів активності рецепторів цитокінів, діуретиків, шлунково-кишкових засобів, антагоністів рецепторів Н-гістаміну, кератолітиків, регуляторів ліпідів, м'язових релаксантів, нітратів та інших засобів проти стенокардії, нестероїдних засобів проти астми, опіатних анальгетиків, беззаспокійливих засобів, статевих гормонів та стимуляторів.

[0027] Як приклади важкорозчинних сполук можна навести важкорозчинні агоністи, зворотні агоністи та антагоністи канабіноїдів. Такі сполуки описані у WO 01/70700, WO 02/076949, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027076, WO 2005/074920, WO 2005/080345, WO 2005/118553 та WO2006/087355, наприклад, (4S)-3-(4-хлорфеніл)-4,5-дігідро-N'-метил-4-феніл-N'-(1-піперидинілсульфоніл)-1H-піразол-1-карбоксимід за WO 03/026648 та (4S)-3-(4-хлорфеніл)-N-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-4,5-дігідро-N'-метил-4-феніл-1H-піразол-1-карбоксимід (також відомий як ібіпінабант або SLV319) та (4S)-3-(4-хлорфеніл-4,5-дігідро-N'-метил-4-феніл-N'-[4-

(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-піразол-1-карбоксимідамід за WO 02/076949.

[0028] Важкорозчинна сполука за винаходом переважно має Іg Р менше 10, краще менше 5, а оптимально менше 2.5, й може становити від 0.05% мас. до принаймні 50% мас, переважно від 0.05 до 10%, або від 0.05% до 5%, або від 0.05% до 1% від загальної маси композиції.

[0029] Під допоміжним матеріалом у цьому винаході розуміється матеріал, який уможливорює утворення міцел при контакті з водою, або матеріал, який позитивно впливає на стабільність утворених міцел, наприклад, поверхнево активна речовина, співрозчинник або суміш поверхнево активної речовини та співрозчинника.

[0030] "Міцела" у цьому винаході означає скупчення молекул поверхнево активних речовин, яке у водних розчинах перевищує точку Крафта та критичну концентрацію міцелізації (див. Rompp Online Dictionary). За даними IUPAC, ПАР у розчині часто утворюють асоційовані колоїди, тобто схильні до утворення агрегатів колоїдних розмірів, що існують у рівновазі з молекулами або іонами, з яких вони утворилися. Такі агрегати називаються міцелами.

Точка Крафта - це температура (точніше, вузький температурний інтервал), вище якої розчинність ПАР у воді стрімко зростає. При цій температурі розчинність ПАР стає рівною критичній концентрації міцел. Її можна визначити за різкою зміною нахилу кривої логарифму розчинності у залежності від t або $1/T$. Існує доволі вузький інтервал концентрацій ПАР, нижче якого міцели по суті відсутні, а вище нього практично всі додані молекули ПАР утворюють міцели. Численні властивості розчинів ПАР на графіках їх залежності від концентрації показують різну швидкість змін вище та нижче цього інтервалу. Інтерполюючи локуси такої властивості вище та нижче даного інтервалу аж до їх перетину, можна одержати величину, відому як критична концентрація міцелізації (критична концентрація міцел) (IUPAC Compendium of Chemical Terminology, Goldbook).

[0031] Міцели у композиціях згідно з винаходом мають середній розмір менше 1000 нм, переважно менше 500 нм, або менше 200 нм, або менше 100 нм.

[0032] Під середнім розміром у цьому винаході розуміється ефективний середній діаметр, визначений методами динамічного розсіювання світла (наприклад, фотокореляційною спектроскопією (PCS), лазерною дифракцією (LD), розсіюванням лазерного світла під малими кутами (LALLS), розсіюванням лазерного світла під середніми кутами (MALLS), методами матування світла (наприклад, за Коултером), реологічними або мікроскопічними (оптичними чи електронними) методами у зазначених інтервалах. "Ефективний середній розмір часток менше \times нм" означає, що принаймні 90% часток мають зважений середній розмір часток менше \times нм, визначений одним з наведених методів.

[0033] Вміст поверхнево активної речовини у композиції за винаходом становить принаймні 10%, або принаймні 30%, або принаймні 50% і

може сягати до 99.95%. За бажанням композиція також містить один або кілька співрозчинників та/або одну або кілька супутніх поверхнево активних речовин.

[0034] Придатні для фармацевтичних композицій поверхнево активні речовини та можливі супутні поверхнево активні речовини перелічені у M.M. Rieger, "Surfactants", Chapter 8 in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., (1993), p. 285-359. Перевага віддається ПАР із значенням HLB вище 8. Оптимальні ПАР обрані з-поміж поліоксіетиленстеаратів (наприклад, Solutol®), поліоксіетиленсорбітанових ефірів жирних кислот (наприклад, Tween®), поліоксіетиленових похідних касторової олії (наприклад, Chremophor®), вітамін Е TPGS, неіонних блок-співполімерів поліоксіетилену-поліоксіпропілену (наприклад, Poloxamer®), водорозчинних органічних фосфатних ефірів з довгим ланцюгом (наприклад, Arlatone®), інулінлаурилкарбамату (наприклад, Inutec SP1®).

[0035] Можливими співрозчинниками для фармацевтичних композицій можуть бути фармацевтично прийнятні нелеткі співрозчинники, тобто речовини з тиском парів нижче 0.50 мм Hg при 25°C. Придатні для фармацевтичних композицій лише солубілізуючі суміші типу IV за системою класифікації ліпідних композицій (LFCS), розробленою Паутоном (див. [0012]), тобто безолійні композиції на основі ПАР та співрозчинників, отже, олії у цьому винаході виключаються як співрозчинники. Також виключаються композиції за LFCS типу I (не диспергуються, потребують варення), типу II (SEDDS без водорозчинних компонентів), типу IIIA (SEDDS/SMEDDS з водорозчинними компонентами), типу NIB (SMEDDS з водорозчинними компонентами та низьким вмістом олії).

[0036] До нелетких співрозчинників належать, зокрема, алкіленгліколи, як от поліетиленгліколь (PEG), пропіленгліколь, моноетилетер діетиленгліколю, гліцерилтриацетат, бензиловий спирт, багатоатомні спирти, наприклад, манітол, сорбітол та ксилітол; поліоксіетилені; лінійні поліоли, наприклад, етиленгліколь, 1,6-гександіол, неопентилгліколь та метоксіполіетиленгліколь; та їх суміші.

[0037] Особливо корисним для використання у якості нелеткого співрозчинника у цьому винаході є поліетиленгліколь (PEG) - полімер окису етилену, який відповідає у цілому формулі $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, де n - кількість одиниць, а також число, що визначає середню молекулярну масу (m.w.) полімеру.

[0038] Типи PEG, придатні для використання у цьому винаході, розрізняються за фізичним станом, тобто такі, що існують у твердій або рідкій формі при кімнатній температурі та тиску. У межах цього винаходу "рідкий PEG" - то PEG з такою молекулярною масою (m.w.), що він знаходиться у рідкому стані при кімнатній температурі та тиску, наприклад, PEG з середньою молекулярною масою менше 800 дальтонів. Особливо корисними є PEG 400 (молекулярна маса у межах 380-420 дальтонів), PEG 600 (молекулярна маса у межах 570-630 дальтонів) та їх суміші. PEG випускає фі-

рма Dow Chemical (Денбері, штат Коннектикут) під товарним знаком CARBOWAX SENTRY.

[0039] У межах цього винаходу "твердий PEG" - то PEG з такою молекулярною масою (m.w.), що він знаходиться у твердому стані при кімнатній температурі та тиску, наприклад, PEG з середньою молекулярною масою від 900 до 20,000 дальтонів. Особливо корисними є тверді PEG з молекулярною масою від 3,350 дальтонів (в інтервалі 3015 - 3685 дальтонів) до 8,000 дальтонів (в інтервалі 7,000 - 9,000 дальтонів). Найбільш прийнятними твердими PEG є PEG 3350, PEG 4000 (молекулярна маса в інтервалі 3,600 - 4,400 дальтонів), PEG 8000 та їх суміші.

[0040] У разі заміні рідкого PEG (наприклад, PEG 400) на твердий PEG (наприклад, PEG 4000), одержану суміш лікарського засобу, ПАР та співрозчинника треба нагріти до 80 °C. Несподівано нами встановлено, що картина виділення при заміні PEG 400 на PEG 4000 суттєво не змінюється, хоча коржик, одержаний при сушінні і виморожуванням продукту з PEG 4000, виходить жорсткішим, ніж при застосуванні PEG 400.

[0041] Якщо співрозчинник присутній у суміші, його вміст становить від 0.01% мас. до 99.95% мас, переважно від 10.0% мас. до 90.0% мас, оптимально від 20.0% мас. до 70.0% мас.

[0042] Водорозчинним носієм (також званим матрицею) може бути будь-який полімерний матеріал, що розчиняється у воді. Матеріал матриці вважається розчинним у воді, якщо принаймні одна масова частка матеріалу розчиняється у 10-30 масових частках води (визначення за USP 24, page 2254).

[0043] Для фармацевтичних композицій водорозчинний носій має бути фармацевтично прийнятним. Фармацевтично прийнятні носії, придатні для використання у цьому винаході, обрані, наприклад, з-поміж:

- алкілцелюлоз, як от метилцелюлоза;
- гідроксіалкілцелюлоз, як от гідроксиметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, гідроксіпропилцелюлоза та гідроксibутилцелюлоза;
- гідроксіалкілалкілцелюлоз, як от гідроксетилметилцелюлоза та гідроксіпропилметилцелюлоза;
- карбоксіалкілцелюлоз, як от карбоксиметилцелюлоза;
- солей лужних металів карбоксіалкілцелюлоз, як от натрійкарбоксиметилцелюлоза;
- карбоксіалкілалкілцелюлоз, як от карбоксиметилетилцелюлоза;
- ефірів карбоксіалкілцелюлоз;
- крохмалів;
- пектинів, як от натрійкарбоксиметиламилпектин;
- похідних хітину, як от хітозан;
- полісахаридів, як от альгінова кислота, їх солі лужних металів та амонію, карагінану, галактоманнану, трагаканту, агар-агару, гуміарабіку, гуарової та ксантанової смоли;
- поліакрилових кислот та їх солей;
- поліметакрилових кислот та їх солей, співполімерів метакрилату;
- полівінілового спирту;

- полівінілпіролідону, співполімерів полівінілпіролідону з вінілацетатом;

- оксидів поліалкенів, як от окис поліетилену та окис поліпропілену; співполімерів окису етилену та окису пропілену.

[0044] Полімери, які не перелічені вище і є фармацевтично прийнятні й такі, що посідають відповідні фізико-хімічні властивості, також можуть застосовуватися як носії у фармацевтичних композиціях за винаходом.

[0045] Переважними водорозчинними полімерами, придатними для використання у цьому винаході, є гідроксіпропилметилцелюлози (HPMC). HPMC містить досить гідроксіпропильних та метоксігруп, щоб розчинятися у воді. HPMC із ступенем метоксізаміщення від біля 0.8 до біля 2.5 і з молярним заміщенням гідроксі про пилу від біля 0.05 до біля 3.0, як правило, є водорозчинними. Ступінь метоксізаміщення - це середня кількість присутніх метилетерних груп на одиницю ангідроглюкози у молекулі целюлози. Молярне заміщення гідроксіпропілу - це середня кількість молів окису пропілену, які прореагували з кожною одиницею ангідроглюкози у молекулі целюлози. У США для гідроксіпропилметилцелюлози прийнята офіційна назва "гіпромелоза".

[0046] Композиція згідно з винаходом може містити одну або кілька інших добавок. У разі фармацевтичної композиції це фармацевтично прийнятні добавки, наприклад, смакові добавки, фарбники, в'язучі, наповнювачі, в'язучі наповнювачі, мастила, дезінтегранти та/або інші фармацевтично прийнятні добавки.

[0047] Одержання композиції згідно з винаходом полягає в тому, що готують водний міцелярний розчин важкорозчинної сполуки та сушать його з метою вкорінення цих міцел до водорозчинної матриці носія, наприклад, фармацевтично прийнятного носія. Міцели, що містять важкорозчинну сполуку, готують із застосуванням однієї або кількох поверхнево активних речовин. За бажанням можна додавати один або кілька співрозчинників.

[0048] В іншому аспекті винаходу міцелярний розчин, що містить важкорозчинну сполуку, готують розчиненням важкорозчинної сполуки в одній або кількох поверхнево активних речовинах. Розчинення означає, що важкорозчинна сполука по суті мономолекулярно диспергується, тобто принаймні 95%, переважно принаймні 98%, краще принаймні 99%, більш переважно принаймні 99.5%, а оптимально принаймні 99.9% важкорозчинної сполуки переходить у мономолекулярну дисперсію. За потреби можна додавати один або кілька співрозчинників. В одному з аспектів винаходу можна додавати зовнішню енергію, щоб сприяти повному молекулярному розподілу, шляхом нагрівання, тонкого перемішування або змішування компонентів. Коли компоненти утворюють молекулярну дисперговану систему, їх змішують з водною фазою з утворенням міцелярного розчину. Водна фаза може містити розчинену матрицю носія, наприклад, фармацевтично прийнятного носія, або ж водорозчинну матрицю носія розчиняють пізніше у міцелярному розчині. Цю суміш сушать з одержанням твердого порошку. Цей порошок мож-

на застосовувати у незмінному вигляді або змішувати з іншими компонентами та обробляти далі.

[0049] В іншому аспекті композиція згідно з винаходом полегшує поглинання важкорозчинних лікарських засобів, утворюючи міцелярні розчини лікарського засобу при введенні композиції до організму.

[0050] Ще один аспект винаходу полягає в тому, що композиція, наприклад, твердий порошок, легко переробляється у дозувальні форми, навіть із застосуванням наповнювачів, які не є сумісними з твердими желатиновими капсулами (наприклад, PEG 400, гліцерин, поліоксил 35 касторової олії (як от Cremophor EL®), пропиленгліколь, моноетилтер діетиленгліколю (як от Transcutol P®), сорбітаномоноолеат (як от Span 80®)), стаючи порошками для наповнення капсул.

[0051] Процес сушіння виморожуванням не є поширеним у великомасштабному виробництві й зазвичай застосовується лише для надзвичайно лабільних лікарських засобів, наприклад, білків. У промисловому виробництві здебільшого вдаються до розпилювального сушіння. Тому ми випробували розпилювальне сушіння міцелярних розчинів за винаходом і знайшли його цілком придатним для виробництва. Оскільки жодні займісті співрозчинники з високим тиском парів тут не застосовуються, виробництво порошків розпилювальним сушінням можна здійснювати на стандартному обладнанні без засобів захисту від вибухів. Більш того, міцелярні розчини залишаються стабільними протягом годин ба й навіть днів, без осадження діючої речовини. Досліди з розчинення показали, що швидкість розчинення досягається приблизно однакова незалежно від застосованого способу сушіння.

[0052] Було проаналізовано розмір часток методом лазерної дифракції, щоб визначити вплив стадії сушіння на розмір часток міцел; встановлено, що розмір часток до розпилювального сушіння та після повторного диспергування з висушеного розпилюванням порошку мають один порядок величини. Звідси можна зробити висновок, що спосіб сушіння не впливає на розміри одержуваних міцел.

[0053] Спосіб за винаходом не обмежується сумішами ПАР із співрозчинниками. Якщо лише вдається одержати водний міцелярний розчин важкорозчинної сполуки у присутності розчиненого фармацевтично прийняттого носія, будь-який одержаний міцелярний розчин можна далі обробляти згідно з винаходом.

[0054] Фармацевтичну композицію за винаходом можна далі переробляти на будь-яку тверду випускную форму для введення будь-яким шляхом. Особливий інтерес становлять такі випускні форми, як гранули, пресовані таблетки негайного виділення для орального прийому, таблетки під язик або за щоку, тверді желатинові капсули, заповнені порошком чи гранулами, або саше.

[0055] Таблетка - найпоширеніша тверда випускна форма для введення фармацевтичної композиції. Втім, досі важко було випускати таблетки з рідких або напіврідких композицій, які містили важкорозчинний лікарський засіб у солюбілізованому

(тобто розчиненому) вигляді. Відомий спосіб одержання таких таблеток полягав у поглинанні рідкого лікарського засобу або розчину лікарського засобу поверхнею певних носіїв (Spireas et al., Powdered solution technology: principles and mechanisms, Pharm. Res. 9 No. 10, 1351-1358, 1992). Однак недоліками одержаних порошків були погана текучість та стисливість. Метою винаходу є розв'язання цієї проблеми. Порошки, одержані згідно з винаходом, зокрема, розпилювальним сушінням, мають дуже добру текучість. Сухий порошок можна змішувати у сухому стані з фармацевтичними добавками. Одержаною порошковою сумішшю можна одразу наповнювати капсули ба й навіть пресувати з неї таблетки. З одержаних таблеток лікарський засіб виділяється дуже швидко, із швидкістю, порівнянною з виділенням з капсул аналогічного порошку. Особливо коли наповнювачем у цьому винаході слугував гранульований пірогенний кремнезем (наприклад, AEROPERL® 300), спостерігалось дуже швидке руйнування таблеток, а відтак гарна швидкість виділення лікарського засобу.

[0056] Таблетки, одержані згідно з винаходом, мають набагато більшу швидкість виділення лікарського засобу у порівнянні з одержаними відомими прийомами (наприклад, екструзією з розплаву) або з наповненими рідиною капсулами.

[0057] При порівнянні картин виділення з таблетки композиції, одержаної за винаходом, з таблеткою, одержаною екструзією з розплаву, виявилось, що перетворити на порошок щільну масу, утворену при екструзії, дуже важко, тому таблетки виходили вкрай неоднорідними й за 20 хвилин виділялося лише 60% лікарського засобу, тоді як виділення з таблетки, одержаної згідно з винаходом, становило більше 80%.

[0058] Іншим відомим способом одержання випускної форми для введення фармацевтичної композиції є виробництво наповнених рідиною капсул. При дослідженні твердої желатинової капсули, наповненої стужавим розплавом суміші лікарського засобу з ПАР та співрозчинником (PEG 4000), виявилось, що розплав цієї суміші є сумісний з оболонкою капсули. Однак виділення лікарського засобу з такої капсули також відбувається відносно повільно. За 20 хвилин виділяється лише 52% лікарського засобу. Отже, з композиції за винаходом лікарський засіб виділяється більш ніж на 80% - значно краще, ніж з відомих наповнених рідиною капсул.

[0059] Хоча процес сушіння виморожуванням не є поширеним у великомасштабному виробництві, його можна застосовувати у цьому винаході для одержання порошків, з яких пресують таблетки. Сушіння виморожуванням є доцільне, коли кількість наявного лікарського засобу є невелика (наприклад, на ранніх стадіях розробки) й коли треба одержати таблетки згідно з винаходом. Встановлено, що порошки, одержані сушінням виморожуванням, можна пресувати у таблетки навіть без допоміжних компонентів. Такі таблетки "неповного складу" показують перспективну швидкість виділення - біля 62% за 20 хвилин, яку, зви-

чайно, можна підвищити, додаючи звичайні таблеткові компоненти.

[0060] Винахід також стосується способу одержання композиції за винаходом.

[0061] У першому аспекті винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, як зазначено вище, згідно з яким:

а) розчиняють важкорозчинну сполуку у допоміжному матеріалі або у суміші допоміжних матеріалів;

б) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії а);

с) змішують розчин, одержаний на стадіях а) або б), з водою з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні;

д) розчиняють матеріал матриці у суміші, одержаній на стадії с);

е) сушать суміш, одержану на стадії d), з одержанням твердої фармацевтичної композиції, у якій міцели вкорінені у матеріалі матриці.

[0062] В іншому аспекті винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, як зазначено вище, згідно з яким:

а) розчиняють важкорозчинну сполуку у допоміжному матеріалі або у суміші допоміжних матеріалів;

б) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії а);

с) розчиняють матеріал матриці у воді;

д) змішують розчин, одержаний на стадіях а) або б), з розчином, одержаним на стадії с), з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні;

е) сушать суміш, одержану на стадії d), з одержанням твердої фармацевтичної композиції, у якій міцели вкорінені у матеріалі матриці.

[0063]: У наступному аспекті винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, як зазначено вище, згідно з яким:

а) розчиняють важкорозчинну сполуку у допоміжному матеріалі або у суміші допоміжних матеріалів;

б) розчиняють розчин, одержаний на стадії а), у воді з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні;

с) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії б);

д) розчиняють матеріал матриці у розчині, одержаному на стадії б) або с);

е) сушать суміш, одержану на стадії d), з одержанням твердої фармацевтичної композиції, у якій міцели вкорінені у матеріалі матриці.

[0064] Ще в одному аспекті винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, як зазначено вище, згідно з яким:

а) розчиняють допоміжний матеріал або суміш допоміжних матеріалів у воді з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні;

б) розчиняють важкорозчинну діючу речовину у розчині, одержаному на стадії а), причому одержаний розчин містить міцели з вмістом важкорозчинної діючої речовини;

с) за бажанням додають один або кілька допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії б);

д) розчиняють матеріал матриці у розчині, одержаному на стадії б) або с);

е) сушать суміш, одержану на стадії d), з одержанням твердої фармацевтичної композиції, у якій міцели вкорінені у матеріалі матриці.

[0065] Також винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, як зазначено вище, згідно з яким:

а) розчиняють допоміжний матеріал або суміш допоміжних матеріалів у воді;

б) розчиняють важкорозчинну діючу речовину у розчині, одержаному на стадії а),

с) додають один або кілька додаткових допоміжних матеріалів до розчину, одержаного на стадії б), з утворенням розчину, який містить міцели з вмістом важкорозчинної діючої речовини;

д) розчиняють матеріал матриці у розчині, який містить міцели з вмістом важкорозчинної діючої речовини, одержаному на стадії с);

е) сушать суміш, одержану на стадії d), з одержанням твердої фармацевтичної композиції, у якій міцели вкорінені у матеріалі матриці.

[0066] При здійсненні вищенаведених способів міцели можна одержувати на будь-якій із стадій а), б), с) або d). Наприклад, міцели можуть утворюватися на стадії а), коли допоміжний матеріал або суміш допоміжних матеріалів, застосовані на стадії а), містять ПАР і ПАР входить у контакт з водою на стадії а). У цьому випадку міцели ще не містять важкорозчинну діючу речовину, яка далі включається до міцел на стадії б). Або ж міцели можуть утворюватися на стадії б), коли ПАР входить у контакт з водою на стадії б). У третьому варіанті міцели утворюються на стадії с), якщо вони не утворилися на стадії а) або б). У цьому випадку ПАР вперше додається на стадії с) та/або ПАР входить у контакт з водою на стадії с). У четвертому випадку міцели утворюються на стадії d), коли ПАР вперше входить у контакт з водою на стадії d).

[0067] Ще в іншому аспекті винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної композиції, як зазначено вище, згідно з яким:

А) змішують важкорозчинну діючу речовину, допоміжний матеріал або суміш допоміжних матеріалів, за бажанням один або кілька додаткових допоміжних матеріалів, матеріал матриці та воду з утворенням міцел з розміром у нанодіапазоні;

В) сушать суміш, одержану на стадії А), з одержанням твердої фармацевтичної композиції, у якій міцели вкорінені у матеріалі матриці.

[0068] Стадія сушіння, про яку йдеться вище, може здійснюватися шляхом виморожування, розпилювання або розпилювального виморожування. Перевага віддається розпилювальному сушінню.

[0069] Порошок, одержаний одним з вищенаведених способів, є вільно текучим і залишається стабільним та текучим при нагріванні вище точки топлення основного допоміжного матеріалу, навіть коли кількість матеріалу матриці є дуже мала, наприклад, менше 50%, менше 30%, менше 20% і навіть менше 10%. У порошку міцели існують і

надалі, як у вихідному водному міцелярному розчині, але тепер вони вкорінені у твердій матриці й таким чином стабілізовані. Після розчинення у воді вихідний водний міцелярний розчин утворюється знову (див. фіг. 1).

[0070] Продукт після сушіння можна переробляти далі на гранули, пресовані таблетки, таблетки під язик чи за щоку, або ж висушеною композицією можна наповнювати капсули або саше у вигляді порошку або гранул за відомими технологіями на звичайному обладнанні.

[0071] Перевага цього винаходу полягає в тому, що термостабільна тверда композиція важкорозчинної діючої речовини одержується з дуже високою біозасвоюваністю. Проведено дослідження біозасвоюваності композиції з важкорозчинною СПОЛУКОЮ 1 (SLV330) на самцях гончаків. Встановлено, що відносна біозасвоюваність у самців гончаків сполуки за винаходом у 6 разів вища, ніж у композиції, що містить мікронізовану діючу речовину (див. табл.2 далі).

[0072] Хоча винахід створено стосовно діючих речовин, що вживаються у медицині, його принцип може бути застосований в інших галузях техніки, де вживаються частки з розмірами у нанодіапазоні, а тому застосування цього винаходу не обмежується медициною.

[0073] Наступні приклади лише докладніше ілюструють винахід й ніяким чином не обмежують його обсяг.

[0074] Приклади.

[0075] Приклад 1. Матеріали та методика.

[0076] Матеріали. Поліетиленгліколь (наприклад, PEG 400 та PEG 4000), поліоксетиленсорбітанмоноолеат (наприклад, Polysorbat 80®), гідроксистерат Macrogol-15 (наприклад, Solutol® HS 15), безводна лимонна кислота, манітол, гідроксипропилметилцелюлоза (наприклад, HPMC E5®), d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 (вітамін E TPGS), додецилсульфат натрію (SDS), полівінілпіролідон (PVP-CL), стеарилфумарат натрію (наприклад, Pruv®), мікрокристалічна целюлоза (MCC) та гранульований пірогенний кремнезем (наприклад, Aerepearl 300®) закуплені на відкритому ринку.

СПОЛУКА 1: (4S)-3-(4-хлорфеніл)-4,5-дігідрон-метил-4-феніл-N'-(1-піперидиніл-сульфоніл)-1Н-піразол-1-карбоксимід одержаний згідно з WO 03/026648.

СПОЛУКА 2: (4S)-3-(4-хлорфеніл)-N-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-4,5-дігідрон-N'-метил-4-феніл-1Н-піразол-1-карбоксимід одержаний згідно з WO 02/076949.

СПОЛУКА 3: (4S)-3-(4-хлорфеніл)-4,5-дігідрон-N-метил-4-феніл-N'-[[4-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-піразол-1-карбоксимід одержаний згідно з WO 02/076949.

[0077] Методика

Зразки плазми крові аналізують за наступною процедурою. Внутрішній стандарт (20 мкл, 250 нг/мл) додають до розморожених зразків плазми (20 мкл). Далі зразки піддають протеїновому осадженню з використанням метанолу (210 мкл). Зразки змішують, центрифугують (5 хвилин, 3400 об/хв, кімнатна температура) та 50 мкл одержано-

го супернатанту переносять до 96-дучкового планшету. До кожної дучки додають мурашину кислоту (0.2%, 150 мкл). Екстракти змішують та центрифугують (5 хвилин, 3400 об/хв, номінально 4°C), після чого піддають LC-MS/MS (рідинна хроматографія - мас-спектрометрія) на ультрапрепаративному рідинному хроматографі Waters Acquity, приєднаному до Applied Biosystems API 4000. Режим мас-спектрометрії Турбо іонно-розпилювальний позитивний, аналітична колонка Waters Acquity BEH феніл 1.7 мкм, 100 мм × 2.1 мм (id). Концентрації СПОЛУКИ 1 у калібрувальних стандартних розчинах та у зразках визначають побудовою квадратичної регресії, де ваговим коефіцієнтом слугує зворотна величина концентрації С (1/х). Дані збирають та обробляють за допомогою програмного пакету Applied Biosystems/MDS Sciex Analyst™ 1.4.1.

[0078] Приклад 2. Приготування композиції СПОЛУКИ 1 (сушіння виморожуванням PEG 400).

50 мг важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у скляному флаконі для ін'єкцій. Після того до флакону додають 950 мг суміші ПАР із співрозчинником, яка містить 66.34% мас. PEG 400, 16.58% мас. Polysorbat 80, 16.58% мас. Solutol® HS 15 та 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Після повного розчинення лікарського засобу до флакону додають 4 мл водного розчину манітолу (10% мас.) і вміст ретельно перемішують. Протягом 5 секунд флакон вміщують до бані з рідкого азоту для миттєвого заморожування. Нарешті, заморожену суміш ліофілізують у лабораторній виморожувальній сушарці (Christ Alpha 2-4 фірми Salm and Kipp, Нідерланди) при -80 °C та 0.050 мбар протягом 48 годин. Одержують пухнастий коржик.

[0079] Приклад 3. Одержання композиції СПОЛУКИ 1 (сушіння виморожуванням PEG 4000).

50 мг важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у скляному флаконі для ін'єкцій. Після того до флакону додають 950 мг суміші ПАР із співрозчинником, яка містить 66.34% мас. PEG 4000, 16.58% мас. Polysorbat 80, 16.58% мас. Solutol® HS 15 та 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. Далі до флакону додають 4 мл нагрітого (80°C) водного розчину манітолу (10% мас.) і вміст ретельно перемішують до повного розчинення твердої фази. Протягом 5 секунд флакон вміщують до бані з рідкого азоту для миттєвого заморожування. Нарешті, заморожену суміш ліофілізують у лабораторній виморожувальній сушарці (Christ Alpha 2-4 фірми Salm and Kipp, Нідерланди) при -80 °C та 0.050 мбар протягом 48 годин. Одержують коржик, який легко подрібнюється у порошок за допомогою шпателя.

[0080] Приклад 4. Одержання композиції СПОЛУКИ 1 (розпилювальне сушіння PEG 4000).

13.7 г важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у скляній колбі. Далі додають до колби 260 г суміші ПАР із співрозчинником, яка містить 66.34% мас. PEG 4000, 16.58% мас. Polysorbat 80, 16.58% мас. Solutol® HS 15 та 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. 1 г цього розтопленого розчину змішують з 250 мл водного

розчину гідроксіпропілметилцелюлози (HPMC Grad E5, 0.016% мас). Одержаний розчин піддають розпилювальному сушінню у міні-сушарці Büchi 191 (Бюхі, Швейцарія). Витрата повітря 600 л/год, температура на вході 150°C, аспіратор встановлено на 80% потужності, розчин подають із швидкістю біля 5.5 г/хв, температура на виході за таких умов становить біля 90°C. Одержують вільно текучий порошок. [0081] Приклад 5. Одержання композиції СПОЛУКИ 1 (розпилювальне сушіння TPGS).

1.0 г важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у скляній колбі. Далі додають до колби 20.0 г нагрітого (80°C) вітаміну Е TPGS з вмістом 0.5% мас. лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. 1 г цього розтопленого розчину змішують з 25 мл водного розчину гідроксіпропілметилцелюлози (HPMC Grad E5, 0.16% мас). Одержаний розчин піддають розпилювальному сушінню у міні-сушарці Büchi 191 (Бюхі, Швейцарія). Витрата повітря 600 л/год, температура на вході 150°C, аспіратор встановлено на 80% потужності, розчин подають із швидкістю біля 5.5 г/хв, температура на виході за таких умов становить біля 90°C. Одержують вільно текучий порошок. З цього прикладу видно, що винахід не обмежується сумішами ПАР-співрозчинник. Одержаний у присутності фармацевтично прийнятного носія водний міцелярний розчин важкорозчинної сполуки обробляють згідно з винаходом.

[0082] Приклад 6. Одержання композиції СПОЛУКИ 1 (до й після розпилювального сушіння PEG 4000).

Розмір часток міцел лікарського засобу до й після розпилювального сушіння визначають лазерним дифрактометром Coulter LS 13 320 (фірми Beckman Coulter,

Фуллerton, штат Каліфорнія, США), оснащеним водно-рідинним модулем Coulter. Істинний показник заломлення для рідини встановлюють 1.33 (вода). Для зразка істинний показник заломлення встановлюють 1.46, а уявний показник заломлення - 0.01. 50 мг важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у скляному флаконі для ін'єкцій. Після того до флакону додають 950 мг нагрітої (80°C) суміші ПАР із співрозчинником, яка містить 66.34% мас. PEG 4000, 16.58% мас. Polysorbat 80, 16.58% мас. Solutol® HS 15 та 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. 1 г цього розтопленого розчину змішують з 250 мл водного розчину гідроксіпропілметилцелюлози (HPMC Grad E5, 0.016% мас). Розмір часток одержаного міцелярного розчину, визначений лазерним рефрактометром як зважений об'ємний діаметр d 95%, становить 345 нм. 1.4 г порошку, що містить 50 мг СПОЛУКИ 1, одержаного за прикладом 3, розчиняють у 250 мл води. Розмір часток одержаного міцелярного розчину, визначений лазерним дифрактометром як зважений об'ємний діаметр d 95%, становить 254 нм.

[0083] Приклад 7. Таблетування одержаного сушінням виморожуванням порошку СПОЛУКИ 1.

Порошок, одержаний за прикладом 3, пресують у двоопуклу таблетку діаметром 12,5 мм за

допомогою експериментального гідравлічного пресу під тиском 100 бар протягом 40 с

[0084] Приклад 8. Таблетування одержаного розпилювальним сушінням порошку СПОЛУКИ 1.

325 мг порошку, одержаного за прикладом 4, змішують з 325 мг гранул гідрофільного пірогенного кремнезему (AEROPERL® 300/30 фірми Degussa AG, Німеччина) та 125 мг полівінілпіролідону (Kollidon® CL фірми BASF, Німеччина). Суміш пресують у двоопуклу таблетку діаметром 12,5 мм за допомогою експериментального гідравлічного пресу під тиском 40 бар протягом 2 с.

[0085] Приклад 9. Картина виділення СПОЛУКИ 1 з капсул з PEG 400 (сушіння виморожуванням).

Порошком, одержаним за прикладом 2, наповнюють тверді желатинові капсули. Одна капсула містить 25 мг лікарського засобу. Розчинення випробують згідно з USP II. Судини заповнюють 900 мл 0.1 М HCl з вмістом 0.5 % мас. додецилсульфату натрію при 37.5 °C. Мішалка робить 50 об/хв протягом перших 90 хвилин, а потім прискорюється до 150 об/хв протягом наступних 30 хвилин. Зразки обсягом 10 мл відбирають через 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин і фільтрують крізь фільтр 0.22 мкм. Усі проби повторюють тричі й середні результати трьох проб ± коваріація наносять на графік як функцію часу. Вміст лікарського засобу у зразках визначають високоточною рідинною хроматографією. За 20 хвилин виділяється близько 95% лікарського засобу.

[0086] Приклад 10. Картина виділення СПОЛУКИ 1 з капсул з PEG 4000 (сушіння виморожуванням).

Порошком, одержаним за прикладом 3, наповнюють тверді желатинові капсули. Одна капсула містить 25 мг лікарського засобу. Розчинення випробують згідно з USP II. Судини заповнюють 900 мл 0.1 М HCl з вмістом 0.5 % мас. додецилсульфату натрію при 37.5 °C. Мішалка робить 50 об/хв протягом перших 90 хвилин, а потім прискорюється до 150 об/хв протягом наступних 30 хвилин. Зразки обсягом 10 мл відбирають через 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин і фільтрують крізь фільтр 0.22 мкм. Усі проби повторюють тричі й середні результати трьох проб ± коваріація наносять на графік як функцію часу. Вміст лікарського засобу у зразках визначають високоточною рідинною хроматографією. За 20 хвилин виділяється близько 85% лікарського засобу.

[0087] Приклад 11. Картина виділення СПОЛУКИ 1 з капсул з PEG 4000 (розпилювальне сушіння).

650 мг порошку, одержаного за прикладом 4, наповнюють тверді желатинові капсули. Одна капсула містить 25 мг лікарського засобу. Розчинення випробують згідно з USP II. Судини заповнюють 900 мл 0.1 М HCl з вмістом 0.5 % мас. додецилсульфату натрію при 37.5 °C. Мішалка робить 50 об/хв протягом перших 90 хвилин, а потім прискорюється до 150 об/хв протягом наступних 30 хвилин. Зразки обсягом 10 мл відбирають через 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин і фільтрують крізь фільтр 0.22 мкм. Усі проби повторюють тричі й середні результати трьох проб ± коваріація на-

носять на графік як функцію часу. Вміст лікарського засобу у зразках визначають високоточною рідинною хроматографією. За 20 хвилин виділяється близько 85% лікарського засобу.

[0088] Приклад 11. Картина виділення СПОЛУКИ 1 з таблеток з PEG 4000 (розпилювальне сушіння).

Випробують виділення лікарського засобу з таблеток, одержаних за прикладом 8. Одна таблетка містить 12.5 мг лікарського засобу. Розчинення випробують згідно з USP II. Судини заповнюють 900 мл 0.1 М HCl з вмістом 0.5 % мас. додецилсульфату натрію при 37.5 °C. Мішалка робить 50 об/хв протягом перших 90 хвилин, а потім прискорюється до 150 об/хв протягом наступних 30 хвилин. Зразки обсягом 10 мл відбирають через 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин і фільтрують крізь фільтр 0.22 мкм. Усі проби повторюють тричі й середні результати трьох проб ± коваріація наносять на графік як функцію часу. Вміст лікарського засобу у зразках визначають високоточною рідинною хроматографією. За 20 хвилин виділяється близько 82% лікарського засобу.

[0089] Приклад 13. Таблетки СПОЛУКИ 1 з PEG 4000 без розпилювального сушіння.

У цьому прикладі одержують порівнювальну композицію для порівняння картини виділення з іншими композиціями, одержаними відомими способами (наприклад, екструзією з розплаву). Отже, 150 мг важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у скляному флаконі для ін'єкцій. Після того до флакону додають 2850 мг нагрітої (80°C) суміші PАР із співрозчинником, яка містить 66.34% мас. PEG 4000, 16.58% мас. Polysorbat 80, 16.58% мас. Solutol® HS 15 та 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. Одержаний розчин виливають на скляну пластину та охолоджують до 25°C для тужавіння. Тверду масу подрібнюють шпателем на неоднакові частки діаметром від 2 до 5 мм. Пресують три двоопуклі таблетки діаметром 12.5 мм, які містять 325 подрібненої твердої маси (у ній 12.5 мг лікарського засобу), 325 мг гранул гідрофільного пірогенного кремнезему (AEROPERL® 300/30 фірми Degussa AG, Німеччина) та 125 мг полівінілпіролідону (Kollidon® CL фірми BASF, Німеччина) за допомогою експериментального гідравлічного пресу під тиском 40 бар протягом 2 с.

[0090] Приклад 14. Розчинення таблеток СПОЛУКИ 1 з PEG 4000 COMPOUND 1 без розпилювального сушіння.

Випробують виділення лікарського засобу з таблеток, одержаних за прикладом 13. Кожна таблетка містить 12.5 мг лікарського засобу. Розчинення випробують згідно з USP II. Судини заповнюють 900 мл 0.1 М HCl з вмістом 0.5 % мас. додецилсульфату натрію при 37.5 °C. Мішалка робить 50 об/хв протягом перших 90 хвилин, а потім прискорюється до 150 об/хв протягом наступних 30 хвилин. Зразки обсягом 10 мл відбирають через 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин і фільтрують крізь фільтр 0.22 мкм. Усі проби повторюють тричі й середні результати трьох проб ± коваріація наносять на графік як функцію часу.

Вміст лікарського засобу у зразках визначають високоточною рідинною хроматографією. За 20 хвилин виділяється близько 60 % лікарського засобу.

[0091] Приклад 15. Заповнені рідиною капсули СПОЛУКИ 1 на основі PEG 4000.

У цьому прикладі одержують порівнювальну композицію для порівняння картини виділення з іншими композиціями, одержаними відомими способами (наприклад, екструзією з розплаву). Отже, 150 мг важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у скляному флаконі для ін'єкцій. Після того до флакону додають 2850 мг нагрітої (80°C) суміші PАР із співрозчинником, яка містить 66.34% мас. PEG 4000, 16.58% мас. Polysorbat 80, 16.58% мас. Solutol® HS 15 та 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. Одержаним розчином заповнюють тверді желатинові капсули (Licaps розміру 0 фірми Capsugel, Бельгія) та охолоджують до 25°C для тужавіння. Кожна капсула містить 500 мг розплавленої маси (з того 25 мг СПОЛУКИ 1).

[0092] Приклад 16. Розчинення заповнених рідиною капсул СПОЛУКИ 1 на основі PEG 4000.

Випробують виділення лікарського засобу з капсул, одержаних за прикладом 15. Кожна капсула містить 25 мг лікарського засобу. Розчинення випробують згідно з USP II. Судини заповнюють 900 мл 0.1 М HCl з вмістом 0.5 % мас. додецилсульфату натрію при 37.5 °C. Мішалка робить 50 об/хв протягом перших 90 хвилин, а потім прискорюється до 150 об/хв протягом наступних 30 хвилин. Зразки обсягом 10 мл відбирають через 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин і фільтрують крізь фільтр 0.22 мкм. Усі проби повторюють тричі й середні результати трьох проб ± коваріація наносять на графік як функцію часу. Вміст лікарського засобу у зразках визначають високоточною рідинною хроматографією. За 20 хвилин виділяється близько 52 % лікарського засобу.

[0093] Приклад 17. Одержання композиції СПОЛУКИ 2 (розпилювальне сушіння).

250 мг важкорозчинної СПОЛУКИ 2 зважують у скляній колбі. Далі додають до колби 9.75 г суміші PАР із співрозчинником, яка містить 66.34% мас. PEG 4000, 16.58% мас. Polysorbat 80, 16.58% мас. вітаміну Е TPGS та 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. 1 г цього розтопленого розчину змішують з 100 мл водного розчину гідроксіпропилметилцелюлози (HPMC Grad E5, 0.016% мас). Одержаний розчин піддають розпилювальному сушінню у міні-сушарці Büchi 191 (Бюхі, Швейцарія). Витрата повітря 600 л/год, температура на вході 150°C, аспіратор встановлено на 80% потужності, розчин подають із швидкістю біля 5.5 г/хв, температура на виході за таких умов становить біля 90°C. Процес повторюють до завершення обробки суміші PАР із співрозчинником. Одержують вільно текучий порошок.

[0094] Приклад 18. Таблетування одержаного розпилювальним сушінням порошку СПОЛУКИ 2.

650 мг порошку, одержаного за прикладом 17, змішують з 450 мг гранул гідрофільного пірогенно-

го кремнезему (AEROPERL® 300/30 фірми Degussa AG, Німеччина) та 125 мг полівінілпіролідону (Kollidon® CL фірми BASF, Німеччина). Суміш пресують у двоопуклу таблетку діаметром 12,5 мм за допомогою експериментального гідралічного пресу під тиском 40 бар протягом 2 с [0095] Приклад 19. Картина виділення СПОЛУКИ 2 з таблеток з PEG 4000 (розпилювальне сушіння).

Випробують виділення лікарського засобу з таблеток, одержаних за прикладом 18. Одна таблетка містить 12,5 мг лікарського засобу. Розчинення випробують згідно з USP II. Судини заповнюють 900 мл 0.1 М HCl з вмістом 0.5 % мас. додецилсульфату натрію при 37.5 °C. Мішалка робить 50 об/хв протягом перших 90 хвилин, а потім прискорюється до 150 об/хв протягом наступних 30 хвилин. Зразки обсягом 10 мл відбирають через 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин і фільтрують крізь фільтр 0.22 мкм. Усі проби повторюють тричі й середні результати трьох проб ± коваріація наносять на графік як функцію часу. Вміст лікарського засобу у зразках визначають високоточною рідинною хроматографією. За 20 хвилин виділяється близько 92% лікарського засобу.

[0096] Приклад 20. Одержання композиції СПОЛУКИ 3 (TPGS, розпилювальне сушіння).

0.2 г важкорозчинної СПОЛУКИ 3 зважують у колбі. Далі додають до колби 1.8 г нагрітого (80°C) вітаміну Е TPGS з вмістом 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C до повного розчинення лікарського засобу. 2 г цього розтопленого розчину змішують з 100 мл водного розчину гідроксіпропилметилцелюлози (HPMC Grad E5, 0.6% мас). Одержаний розчин піддають розпилювальному сушінню у міні-сушарці Büchi 191 (Бюхі, Швейцарія). Витрата повітря 600 л/год, температура на вході 120°C, аспіратор встановлено на 80% потужності, розчин подають із швидкістю біля 5.5 г/хв, температура на виході за таких умов становить біля 80°C. Одержують вільно текучий порошок. З цього прикладу видно, що винахід не обмежується сумішами ПАР-співрозчинник. Одержаний у присутності фармацевтично прийнятного водорозчинного носія міце-

лярний розчин важкорозчинної сполуки обробляють згідно з винаходом.

[0097] Приклад 21. Великомасштабне одержання композиції СПОЛУКИ 1 (TPGS, розпилювальне сушіння).

100.0 г важкорозчинної СПОЛУКИ 1 зважують у колбі. Далі додають до колби 1900.0 г нагрітого (80°C) вітаміну Е TPGS з вмістом 0.5% мас. безводної лимонної кислоти. Суміш витримують у печі при 80°C та перемішують до повного розчинення лікарського засобу. 2 кг цього розтопленого розчину (2000.0 г) змішують з 18.0 л водного розчину гідроксіпропилметилцелюлози (HPMC Grad E5, 3.33% мас). Одержаний міцелярний розчин піддають розпилювальному сушінню у сушарці Niro Atomizer Mobile Minor (фірми Niro Inc.). Температура на вході становить 250°C, швидкість подачі біля 50 г/хв, температура на виході за таких умов становить біля 80°C. Одержують вільно текучий порошок. Цей приклад показує, що процес успішно здійснюється в апаратурі підвищеної продуктивності й дає порошок, який за своїми властивостями не відрізняється від порошку, одержаного у лабораторному масштабі.

[0098] Приклад 22. Вимірювання температурної стабільності порошку, одержаного за прикладом 21 (TPGS, розпилювальне сушіння).

Продукт за прикладом 21 (одержана у великому масштабі розпилювальним сушінням композиція сполуки 1 з TPGS) вміщують до печі при 80°C й витримують при 80°C протягом 4 тижнів. Серйозних змін у морфології порошку не спостерігається. Навіть після 4 тижнів витримки при 80°C порошок залишається текучим. Навпаки, фізична суміш з тією саме композицією повністю розплавилася за 1 годину перебування при 80°C у тій самій печі.

[0099] Приклад 23. Порівняльні дані щодо біозасвоюваності 4 різних композицій СПОЛУКИ 1 у самців гончаків.

Проводять перехресне дослідження біозасвоюваності кінцевої дозувальної форми з вмістом вкорінених міцел за винаходом у порівнянні з іншими типами композицій. Чотирьом самцям гончаків вводять по 50 мг сполуки 1 у різних композиціях, як показано у табл.1 далі.

Таблиця 1

Склад досліджуваних композицій

	Міцелярний розчин		Мікронізована таблетка		Капсула, наповнена рідиною		Таблетка з вкоріненими міцелями	
	(мг)	(%)	(мг)	(%)	(мг)	(%)	(мг)	(%)
СПОЛУКА 1	50	5	25	8.33	25	5	25	1.72
SDS			0.5	0.17				
PVP-CL			30	10			400	27.59
HPMC E5®			2.5	0.83			150	10.34
Вітамін Е TPGS	945.25	94.53			472.63	94.53	472.63	32.6
Лимонна кислота	4.75	0.48			2.37	0.47	2.37	0.16
Pruv®			1.5	0.5				
MCC				240.5	80.17			
Aeroperl 300®							400	27.59
Разом	100	100	300	100	500	100	1450	100

[0100] В усіх випадках тварини одержували по 50 мг СПОЛУКИ 1, тобто деяким видавали по дві дозувальні форми одночасно. Середні рівні у плазмі крові після орального введення, виміряні за

методикою, що наведена у прикладі 1, представлені на фіг.2. За результатами цих вимірювань одержані дані, наведені у табл.2.

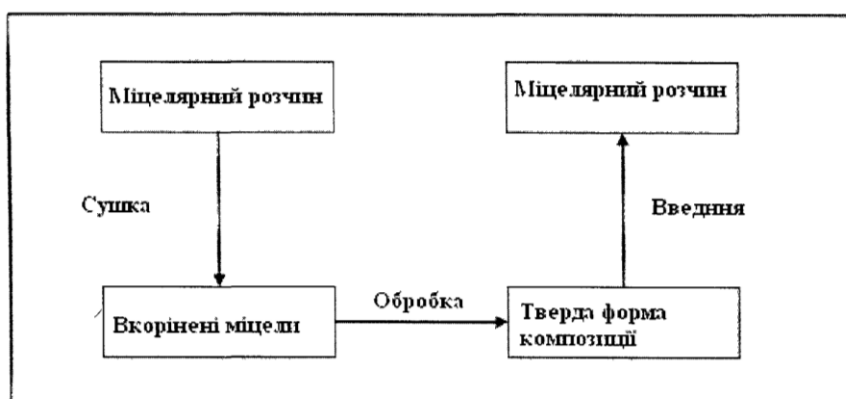
Таблиця 2

Результати порівняльного дослідження біодоступності СПОЛУКИ 1 у самців гончаків

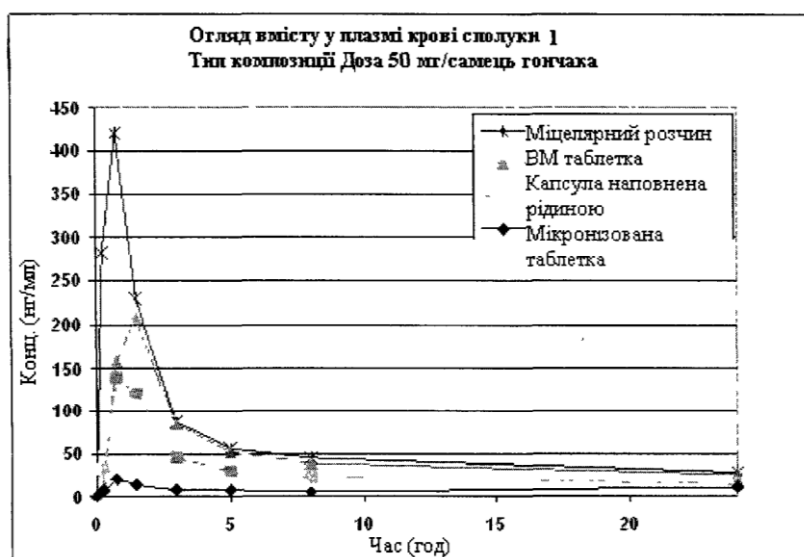
Тип композиції	Значення C _{max}	Відносна біодоступність
Міцелярний розчин	18	7.6
Мікронізована таблетка	1	1
Капсула, наповнена рідиною	8	3.5
Таблетка з вкоріненими міцелами	10	5.7

[0101] Як показано вище, відносна біодоступність у самців гончаків композиції за винаходом, наприклад, таблетки з вкоріненими міцелами, що

містять діючу сполуку, майже у 6 разів перевищує відносну біодоступність таблетки, де діюча сполука знаходиться у мікронізованій формі.



Фіг. 1



Фіг. 2